

Evaluación farmacoeconómica de la reducción de colesterol con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) en la hipercolesterolemia

J.A. Gómez-Gerique

Servicio de Bioquímica Clínica. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

Introducción. Los costes de la enfermedad cardiovascular son considerables. La prevención o la reducción del número de episodios cardiovasculares asociados a la hipercolesterolemia mediante el empleo de estatinas parece razonable.

Objetivo. Realizar una evaluación económica de las estatinas existentes y extrapolarlo a una población general para determinar cuáles son las opciones más coste-efectivas (eficientes).

Material y métodos. Se realiza análisis de coste-efectividad con los costes de adquisición de fármacos calculados con los precios más baratos disponibles, y la eficacia para reducir el cLDL obtenida mediante un metaanálisis de eficacia de estudios publicados en la bibliografía.

Resultados. Se han incluido un total de 35 ensayos clínicos con 59 cohortes de pacientes que recibían alguna de las 5 estatinas disponibles en régimen de monoterapia. Lovastatina 20 mg (para una reducción de cLDL < 25%); simvastatina 10 mg (25-29%); lovastatina 40 mg (29-31%), y atorvastatina 10, 20 y 40 mg (31-36%, 37-42% y 43-49%, respectivamente) fueron las opciones terapéuticas con un menor coste por 1% de reducción de cLDL; 849, 1.112, 1.210, 1.110, 1.612 y 1.630 ptas., respectivamente. La aplicación de estos datos a la población española de alto riesgo (según las recomendaciones del Adult Treatment Panel II) ofrece como resultado que el 11, 16, 61 y 12% de la población debería ser tratada con lovastatina 20-40 mg/día, 10 mg/día de simvastatina, 10-40 mg/día de atorvastatina o tratamiento combinado, respectivamente, para

poder conseguir los objetivos terapéuticos definidos por estas recomendaciones.

Conclusiones. Los resultados de este estudio deberían traducirse en la clínica diaria en la individualización de la terapia reductora de colesterol de acuerdo con la estrategia de tratamiento para conseguir objetivos terapéuticos de la manera, desde un punto de vista farmacoeconómico, más eficiente posible. Según este criterio, y aplicando los resultados de este estudio, la mayoría de los pacientes hipercolesterolémicos de alto riesgo estarían tratados de forma eficiente con atorvastatina.

Palabras clave:

Coste-efectividad. Estatinas. Reducción del colesterol. Evaluación económica. Metaanálisis.

PHARMACO-ECONOMIC EVALUATION OF CHOLESTEROL LOWERING WITH HMG-CoA REDUCTASE INHIBITORS (STATINS) IN HYPERCHOLESTEROLEMIA

Introduction. Cardiovascular disease carries a high economic burden. Prevention or reduction of cardiovascular events associated with hypercholesterolemia with statin drugs seems a reasonable means of reducing these economic costs.

Objective. To perform an economic evaluation with existing statins and projecting the results over a general population to determine which option is more cost-effective (efficient).

Material and methods. A cost-effectiveness analysis using the lowest market prices of statins and efficacy data in reducing c-LDL from a meta-analysis of published clinical trials was carried-out.

Results. Thirty-five clinical trials with 59 patient cohorts treated in monotherapy with one of the 5 existing statins were included in the evaluation. Lovastatin 20 mg (for c-LDL reduction < 25%),

Correspondencia: Dr. J.A. Gómez-Gerique.
Servicio de Bioquímica Clínica. Fundación Jiménez Díaz.
Avda. Reyes Católicos, 2. 28040 Madrid.
Correo electrónico: jagomezg@meditex.es

simvastatin 10 mg (25 to 29%), lovastatin 40 mg (29 to 31%) and atorvastatin 10, 20 and 40 mg (31 to 36%, 37 to 42% and 4% to 49%, respectively) were the alternatives with lower cost per 1% c-LDL reduction; 849, 1.112, 1.210, 1.110, 1.612 and 1.630 ptas., respectively. When these data are applied to a high risk Spanish population as established by Adult Treatment Panel II, 11, 16, 61 and 12% of these population, respectively, should be treated with lovastatin 20-40 mg, simvastatin 10 mg, atorvastatin 10-40 mg or a combination of lipid-lowering-drugs.

Conclusions. The results reached in this study should be translated into daily medical practice as a recommendation of treating hypercholesterolemics subjects individually according to a Treat-to-target strategy by using the most cost-effective alternative. According to this criterion, and in concordance with the results obtained, most of the high risk hypercholesterolemic patients would be efficiently treated with atorvastatin.

Key words:

Cost-effectiveness. Statins. Cholesterol lowering. Economic evaluation. Meta-analysis.

Introducción

La hipercolesterolemia es una situación prevalente, cuya principal consecuencia es el desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV). La prevalencia de la hipercolesterolemia, considerada como una elevación de la concentración de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) por encima de 160 mg/dl, en España oscila entre el 17 y el 32%, dependiendo del sexo, la edad y la región considerada¹⁻¹⁰. Existe una estrecha correlación entre las concentraciones de colesterol plasmático y el desarrollo de ECV, que se acentúa cuando supera los valores plasmáticos de 200 mg/dl¹¹⁻¹³. En nuestro medio, como en el resto de los países occidentales, la principal causa de muerte es la relacionada con las ECV, tanto en varones como en mujeres^{14,15}. Así, en EE.UU. se producen al año más de 1.000.000 de muertes por esta causa, y en España entre un 20 y un 25% de la mortalidad total se debe a esta causa^{16,17}. Según los datos disponibles de 1997, la mortalidad por esta causa en España ha sufrido una clara disminución, principalmente debido a un descenso en la morbimortalidad de causa cerebrovascular, pero no así la debida a enfermedad coronaria, que sigue presentando cifras estables de morbimortalidad¹⁸⁻²¹.

La hipercolesterolemia es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular modificables. Numerosos estudios observacionales han confirmado el papel predictor y la existencia de una relación causal, gradual y continua (sin umbral para el comienzo de esta relación) entre concentración plasmática de colesterol y mortalidad por cardiopatía coronaria, con independencia de la índole sociocultural o racial de la población afectada²²⁻²⁵. El tratamiento actual de elección de la hipercolesterolemia, cuando fracasan las medidas higienicodietéticas, es la administración de estatinas²⁶. La reducción del colesterol plasmático hasta los valores recomendados (objetivos terapéuticos) por la Sociedad Española de Arteriosclerosis, Sociedad Española de Medicina Interna, Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial²⁷ o Adult Treatment Panel II (ATP II) del National Cholesterol Education Program²⁸, entre otros, se acompaña de un beneficio demostrado en la reducción de episodios cardiovasculares y disminución del riesgo de muerte por esta causa²⁹⁻³¹. Esta reducción se ha observado en todas las situaciones de hipercolesterolemia, tanto en pacientes con enfermedad coronaria previa (prevención secundaria) como en los que aún no la han desarrollado (prevención primaria), según las principales conclusiones de los grandes ensayos clínicos de prevención primaria y secundaria realizados con estatinas en la última década³²⁻³⁶.

Según las recomendaciones de las sociedades científicas^{27,38-42}, el tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia está justificado cuando el riesgo a sufrir un episodio coronario, calculado con la ecuación de Framingham³⁷, es superior al 20% en 10 años y la concentración de cLDL supera los 115 mg/dl³⁸ (*Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention*, SJTF), o la concentración de cLDL es superior a (ATP II) 130 mg/dl en prevención secundaria o a 160 o 190 mg/dl en prevención primaria con dos o más factores de riesgo asociados, o menos de dos factores de riesgo asociados, respectivamente²⁸. En estas segundas recomendaciones, el objetivo de la reducción del cLDL se sitúa en una concentración inferior a 100 mg/dl en prevención secundaria, inferior a 130 mg/dl en prevención primaria con dos o más factores de riesgo o presencia de diabetes mellitus, o inferior a 160 mg/dl en prevención primaria con menos de dos factores de riesgo²⁸. Recientemente se han publicado unas nuevas recomendaciones por parte del Adult Treatment Panel III (ATP III)⁴³ (en la sección "Material y métodos" se describe su aplicación) basadas en unas nuevas tablas de Framingham, que modifican la estimación del riesgo

cardiovascular y las características de la intervención y sustituyen a las emitidas por el ATP II.

En los países occidentales, incluido España, los costes de la enfermedad cardiovascular son considerables. De hecho, en estos países el tratamiento de la ECV representa entre un 10 y un 15% de su gasto sanitario^{44,48}. La prevención o la reducción del número de episodios cardiovasculares mediante el empleo de estatinas parece razonable, e implica una reducción relevante de los costes para la sociedad derivados del tratamiento de las complicaciones de la hipercolesterolemia⁴⁹. Sin embargo, los costes del tratamiento farmacológico de la dislipemia pueden ser elevados, representando la parte correspondiente a la adquisición de fármacos el componente más elevado si excluimos los gastos derivados de las consecuencias de la enfermedad, como hospitalizaciones, tratamiento de los episodios cardiovasculares y reducción de productividad^{50,51}. Se hace necesario, por tanto, adecuar las indicaciones del tratamiento con estatinas a aquellas situaciones que deparen un mayor beneficio para el paciente y la sociedad, a la vez que se deben seguir criterios de uso racional de medicamentos en el tratamiento de las dislipemias, empleando aquellos fármacos que ofrezcan un perfil más eficiente de acuerdo con la reducción del colesterol requerida por el paciente. En la actualidad se dispone en España de una completa variedad de estatinas (moléculas y presentaciones) que, aunque pertenezcan al mismo grupo terapéutico y posean el mismo mecanismo de acción –inhibición de la enzima HMG-CoA reductasa–, reducen en un porcentaje variable las concentraciones plasmáticas de colesterol, con unos costes de adquisición del fármaco, además, completamente diferentes.

El objetivo del presente estudio ha sido, por tanto, realizar una evaluación económica de los tratamientos hipolipemiantes con estatinas existentes en la actualidad en el mercado farmacéutico nacional y extrapolarlo a la población general, utilizando las aproximaciones del SJTF y ATP III, de modo que se pueda determinar cuáles son las opciones terapéuticas disponibles más eficientes a la hora de recomendar un tratamiento con estos fármacos.

Material y métodos

La evaluación económica se ha realizado mediante un análisis de coste-efectividad (ACE) que relaciona la eficacia conseguida para cada una de las opciones que se comparan con los costes asociados a su utilización. Para esta evaluación, se han calculado, por una parte, los costes de adquisición de fármacos de acuerdo con los precios más baratos de las moléculas y presentaciones disponibles en el mercado farmacéutico nacio-

nal en mayo de 2001 excluyendo la cerivastatina y, por otra parte, la eficacia de cada estatina y dosis en régimen de monoterapia para reducir el colesterol plasmático, mediante un metaanálisis de estudios de eficacia publicados en la bibliografía mundial.

Metaanálisis

Para evaluar la eficacia hipolipemiente de las estatinas existentes en el mercado español se ha realizado un metaanálisis de estudios de eficacia publicados en la bibliografía mundial entre los años 1991 y 2000, seleccionados a través de una búsqueda sistemática en las bases de datos biomédicas Medline y EMBASE, que debían incluir a pacientes con los siguientes criterios de evaluación: a) pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años; b) diagnosticados de hipercolesterolemia primaria resistente a las medidas higienicodietéticas (colesterol total > 240 mg/dl) y, por tanto, con indicación para establecer un tratamiento reductor del colesterol con estatinas; c) al menos 12 semanas de tratamiento en monoterapia con la misma dosis; d) ensayos clínicos aleatorizados, multicéntricos comparativos con placebo o con tratamiento activo; e) publicados en revistas recogidas por Index Medicus; f) estudios publicados en inglés, independientemente del país de realización del estudio, y g) que al menos especifiquen la reducción porcentual de cLDL lograda al final del tratamiento, independientemente de que conste la proporción de pacientes que lograran objetivos terapéuticos. Las palabras clave de la búsqueda fueron *atorvastatin*, *fluvastatin*, *lovastatin*, *simvastatin* y *pravastatin*. Se excluyeron de la revisión los estudios no controlados y observacionales. Se incluyeron estudios en los que el tratamiento incluía la posibilidad de añadir otro fármaco hipolipemiente para lograr los objetivos terapéuticos, pero únicamente se utilizó en el análisis la reducción de cLDL lograda en régimen de monoterapia con estatinas.

La variable primaria de eficacia hipocolesterolemiente de las distintas estatinas usada en este análisis ha sido la potencia de cada una para reducir los valores plasmáticos basales de cLDL, expresado como porcentaje de variación de los valores de esta variable entre el inicio y la finalización de la terapia. Este criterio es el más extendido para evaluar la eficacia de una intervención reductora del colesterol^{24,32-37,52}. Como variable secundaria de eficacia se ha evaluado también la proporción de pacientes que alcanzan los objetivos terapéuticos de control de las concentraciones plasmáticas de cLDL de acuerdo con los criterios seguidos en cada estudio. Se calcularon la reducción porcentual media de cLDL y el porcentaje medio de pacientes en objetivos terapéuticos mediante una evaluación combinada ponderada según el peso de cada ensayo clínico en cuanto al número de pacientes incluidos y la reducción de cLDL, o porcentaje de pacientes en objetivos terapéuticos, alcanzada en cada estudio en particular, de manera que la reducción final fuera proporcional a las reducciones parciales logradas individualmente por los pacientes.

Análisis de coste-efectividad

El análisis económico se ha realizado desde la perspectiva de un tercer pagador (Seguridad Social), computando el coste de adquisición del fármaco a "precios de venta de laboratorio" más baratos que se han obtenido del Catálogo de Especialidades Farmacéuticas publicado por el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de 2001, y para atorvastatina, los aprobados en mayo de 2001. El horizonte temporal de cómputo de costes ha sido de 12 meses. Aunque el ACE se ha realizado desde la perspectiva de la Seguridad Social, no se computan el tratamiento de los efectos secundarios y tampoco las

Tabla 1. Características de la población del estudio DRECE⁵³ según número de factores de riesgo y niveles de cLDL (mg/dl)

	Sexo			Factores de riesgo			cLDL (mg/dl)	
	Mujeres	Varones	Total	< 1	1	2 o más	Media	IC del 95%
Estrato edad								
5-12 años	368	371	739	97,3	2,7		97,9	96,0-99,8
13-19 años	423	397	820	79,3	19,3	1,4	90,1	88,3-91,9
20-29 años	497	451	948	52,6	39,2	8,2	108,9	106,7-111,1
30-39 años	401	390	791	49,9	38,4	11,7	122,5	119,8-125,1
40-49 años	389	382	771	43,2	31,4	25,4	132,2	129,6-134,9
50-59 años	385	333	718	25,1	32,5	42,3	144,9	142,1-147,7
Total	2.463	2.324	4.787	58,1	27,8	14,2	115,4	114,3-116,5

IC: intervalo de confianza.

visitas médicas y determinaciones analíticas que, aunque pueden ser diferentes debido a la rapidez en alcanzar objetivos terapéuticos por parte de algunas estatinas disponibles, impedirían calcular el coste explícito de cada estatina por unidad porcentual de cLDL reducido. El cálculo del coste se ha realizado a partir del cómputo del coste anual para cada molécula y presentación, multiplicando el coste/día de tratamiento por un año de 365 días. Para calcular el coste/día se ha realizado la asunción de que a cada paciente se le prescriba un único comprimido por día.

La relación coste-efectividad promedio para cada estatina se ha calculado por dos procedimientos: como cociente entre el coste anual de adquisición de cada fármaco dividido por la eficacia de la misma en reducir el cLDL, y utilizando un modelo de regresión no lineal, incluyendo como parámetros de la ecuación el coste anual de cada estatina y la reducción porcentual de cLDL lograda por cada molécula y dosis según el resultado del metaanálisis. Este modelo permite calcular el coste por unidad de reducción de cLDL según la molécula y dosis utilizada, así como estimar el coste por unidad de reducción de cLDL según molécula y dosis utilizada dependiendo de las necesidades de reducción de cLDL de cada individuo para alcanzar el objetivo terapéutico recomendado (estrategia de tratamiento basada en alcanzar objetivos terapéuticos). Para disminuir el grado de incertidumbre que puede generar el análisis principal de esta evaluación, se ha llevado a cabo un análisis de sensibilidad consistente en replicar el ACE utilizando como medida de efectividad el porcentaje de pacientes que alcanzan objetivos terapéuticos de disminución del cLDL para cada molécula y dosis, calculándose el coste anual por paciente tratado según objetivos.

Análisis de eficiencia

Para el análisis de eficiencia se han tenido en cuenta los costes anuales más reducidos de cada uno de los fármacos hipolipemiantes, asumiendo su uso en monoterapia a diferentes dosis, y la eficacia hipolipemiente de las mismas obtenida del metaanálisis descrito anteriormente. Los costes se han ordenado de menor a mayor y han sido enfrentados a su eficacia. Se ha calculado la regresión global (coste-eficacia) y posteriormente se ha efectuado un proceso de eliminación por pasos de manera que, partiendo del de menor coste, sólo se han agregado (uno a uno, de forma sucesiva) aquellos que añadían eficacia con el menor coste diferencial (el siguiente en la lista, ordenada por costes anuales, que ofrecía una mayor eficacia que el anterior seleccionado) hasta conseguir el modelo que mejor se ajustaba a los datos de coste y eficacia.

Simulación del uso de fármacos hipolipemiantes en la población española

Para poder conocer el posible impacto del uso racional (dirigido a objetivos) de los fármacos hipolipemiantes, hemos aplicado su eficacia teórica a la población española. Para ello, hemos utilizado la base de datos del estudio DRECE⁵³ (4.787 individuos de entre 5 y 60 años de edad, obtenidos de forma aleatoria y proporcional entre la población general, estratificada por sexo, edad y región de procedencia, tabla 1), donde existe información del perfil lipídico y factores de riesgo de la población española, y las recomendaciones científicas más recientes: las emitidas por las Sociedades Europeas (SJTF³⁸) y las recientemente emitidas por el ATP III⁴³. En el caso de las recomendaciones del SJTF, se calculó para todos los individuos el riesgo cardiovascular a los 10 años, considerando susceptibles de tratamiento farmacológico a aquellos individuos cuyo riesgo absoluto a los 10 años era mayor del 20% y su cLDL era superior a 115 mg/dl, considerando que el objetivo a conseguir con el tratamiento hipolipemiente era el de una concentración de cLDL inferior a 115 mg/dl. En el caso de las recomendaciones del ATP III, se consideraron los siguientes factores de riesgo mayores: antecedentes familiares de enfermedad coronaria temprana, hipertensión arterial (> 140/90 mmHg) actual o en tratamiento antihipertensivo, cHDL < 40 mg/dl, varón de más de 45 años o mujer de más de 55 años, tabaquismo, descontando un factor de riesgo cuando la concentración del cHDL era superior a 60 mg/dl. Adicionalmente se calculó el riesgo absoluto de enfermedad cardiovascular a los 10 años, en todos los individuos, de acuerdo con la puntuación indicada en estas recomendaciones. Según el número de factores de riesgo existentes, del riesgo absoluto calculado y de la existencia de enfermedad coronaria previa o diabetes, se clasificó a los pacientes en los grupos de intervención definidos por el ATP III. Se consideraron susceptibles de tratamiento farmacológico a aquellos individuos que cumplían alguna de las siguientes condiciones:

- Grupo 1: enfermedad coronaria previa, diabetes mellitus tipo 2 o más de un factor de riesgo y un riesgo absoluto calculado igual o superior al 20% en 10 años, y una concentración de cLDL > a 130 mg/dl. El objetivo terapéutico para este grupo se situó en una concentración de cLDL < a 100 mg/dl.
- Grupo 2: más de un factor de riesgo y riesgo absoluto calculado entre el 10 y el 20% en 10 años, y una concentración de cLDL > a 130 mg/dl. El objetivo terapéutico para este grupo se situó en una concentración de cLDL < a 130 mg/dl.
- Grupo 3: más de un factor de riesgo y riesgo absoluto inferior al 10% en 10 años, y una concentración de cLDL > 160 mg/dl.

Tabla 2. Variación porcentual (%) media de las concentraciones de cLDL según dosis y molécula de las estatinas observada en el metaanálisis y número de cohortes para cada molécula

Molécula	Cohortes	Dosis/día (%)			
		10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Atorvastatina	14	-36	-42	-49	-54
Fluvastatina	10	ND	-22	-27	-33
Lovastatina	10	ND	-25	-31	-40
Pravastatina	11	-20	-26	-27	-38
Simvastatina	14	-29	-33	-38	-48

ND: no disponible.

El objetivo terapéutico para este grupo se situó en una concentración de cLDL < 130 mg/dl.

– Grupo 4: menos de dos factores de riesgo (en este grupo no se calculó el riesgo absoluto a los 10 años) y una concentración de cLDL > 190 mg/dl. El objetivo terapéutico en este grupo se situó en una concentración de cLDL < 160 mg/dl.

En todos los pacientes que cumplían criterios de tratamiento farmacológico por alguna de las dos recomendaciones previamente descritas, se calculó el porcentaje de reducción de cLDL que era necesario obtener para conseguir los objetivos terapéuticos mencionados, y se asignó al fármaco y dosis más baratos cuya eficacia media era igual o superior al descenso necesario. Asimismo, para cada fármaco y dosis disponible se calculó el porcentaje de pacientes susceptibles de intervención que, con su eficacia media, podían conseguir sus objetivos terapéuticos específicos.

Resultados

Se han incluido un total de 35 publicaciones^{32-36,54-85} con 59 cohortes de pacientes que recibían alguna de las 5 estatinas disponibles en régimen de monoterapia que reunían los criterios de evaluación. Los resultados se han contrastado con los hallados en dos metaanálisis publicados que, a su vez, incluían la revisión de 116 y 56 estudios, respectivamente, y presentaban una metodología semejante^{86,87}.

En la tabla 2 se presenta la eficacia reductora de cLDL de las estatinas evaluadas en el metaanálisis. La atorvastatina resultó el principio activo que, para la misma dosis miligramo-equivalente, consigue un mayor descenso del cLDL en todos los niveles de dosis, lo que se traduce en que una mayor proporción de los pacientes tratados con atorvastatina alcanza los objetivos terapéuticos (tabla 3). La relación coste-efectividad promedio por el 1% de reducción de cLDL y por paciente tratado con éxito se recoge en la tabla 4. Para una reducción inferior al 25% de los valores basales de cLDL, 20 mg de lovastatina resultó la opción terapéutica con un menor coste por cada unidad (1%) de cLDL reducido. La terapia más coste-efectiva para reducciones su-

Tabla 3. Proporción media de pacientes que alcanzan objetivos terapéuticos de control de las concentraciones de cLDL según dosis y molécula de las estatinas observada en el metaanálisis

Molécula	Cohortes	Dosis/día (%)			
		10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Atorvastatina	14	54	71	83	87
Fluvastatina	10	9	19	42	54
Lovastatina	10	ND	23	38	69
Pravastatina	11	2	22	50	64
Simvastatina	14	38	50	66	77

ND: no disponible. Las dosis/día miligramo-equivalentes son 0,1, 0,2, 0,3 y 0,4 mg, respectivamente.

periores al 25% de cLDL resultó ser atorvastatina, a dosis de 10 mg, con reducciones de hasta el 36%; atorvastatina, 20 mg, para reducciones de entre el 36 y el 42%, y 40 mg de atorvastatina para reducciones de hasta el 49%. El coste por paciente correctamente tratado (paciente que alcanza los objetivos terapéuticos de control) resultó ser el más reducido (más coste-efectivo) con atorvastatina 10 mg (tabla 4). Con esta molécula se puede lograr que un 54% de los pacientes hipercolesterolémicos logre objetivos terapéuticos a un coste anual por paciente de 73.967 ptas., frente a 77.944 ptas. de fluvastatina 40 mg, para lograr que únicamente un 42% esté correctamente controlado, que es la molécula que sigue en coste-efectividad. Aunque la atorvastatina 10 mg logra el control de algo más de la mitad de los pacientes hipercolesterolémicos, para conseguir una mayor proporción de pacientes controlados es necesario utilizar las presentaciones de mayor concentración. En este sentido, las moléculas más coste-efectivas son la atorvastatina de 20 y 40 mg, con un coste anual por paciente controlado de 95.345 y 96.246 ptas., respectivamente, logrando hasta un 87% de pacientes con concentraciones de cLDL dentro de la normalidad para su grupo de riesgo.

En el análisis de eficiencia (tabla 5, fig. 1), se observa que existe una discreta correlación ($R^2 = 0,66$ en regresión exponencial) entre el coste anual del uso de cada estatina y su eficacia. Cuando realizamos el proceso de reducción seleccionando únicamente los fármacos que aportan algún valor añadido (tabla 5, fármacos subrayados), el ajuste que se obtiene mejora considerablemente (fig. 2) y ofrece una R^2 de 0,97, también en regresión exponencial (y sólo ligeramente inferior, $R^2 = 0,96$, en regresión lineal). Los fármacos incluidos tras el proceso de reducción son: lovastatina 20 mg, simvastatina 10 mg, lovastatina 40 mg, atorvastatina 10 mg, atorvastatina 20 mg y atorvastatina 40 mg, con reducciones

Tabla 4. Relación coste-efectividad de las estatinas utilizadas en régimen de monoterapia basado en el coste anual de adquisición de fármaco por unidad de efectividad de reducción del cLDL de cada molécula

Molécula		Coste/día ^a	Coste anual	Coste anual por 1% ↓ cLDL	Coste anual por paciente en objetivo terapéutico ^c
Atorvastatina	10 mg	109,4	39.942	1.110	73.967
	20 mg	185,5	67.695	1.612	95.345
	40 mg	218,9	79.884	1.630	96.246
	80 mg	437,7 ^b	159.768	2.959	183.642
Fluvastatina	20 mg	61,4	22.418	1.019	117.989
	40 mg	89,6	32.704	1.211	77.866
	80 mg	179,2 ^b	65.407	1.982	121.125
Lovastatina	20 mg	58,2	21.225	849	92.283
	40 mg	102,8	37.507	1.210	98.704
	80 mg	205,5 ^b	75.015	1.875	108.717
Pravastatina	10 mg	85,9	31.356	1.568	1.567.782
	20 mg	121,5	44.329	1.705	201.497
	40 mg	226,9	82.833	3.068	165.667
	80 mg	453,9 ^b	165.667	4.360	258.855
Simvastatina	10 mg	88,3	32.238	1.112	84.837
	20 mg	125,7	45.890	1.391	91.779
	40 mg	225,2	82.213	2.163	124.565
	80 mg	450,5 ^b	164.425	3.426	213.539

Fuente: Catálogo de Especialidades Farmacéuticas publicado por el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de 2001. Los precios se expresan en pesetas constantes. ^aTodos los precios corresponden a los PVL y representan el precio más barato existente en España en mayo de 2001; ^bcalculado como el sumatorio de 2 envases de la presentación anterior; ^cobjetivos terapéuticos de control del cLDL.

Tabla 5. Relación coste-eficacia de las estatinas utilizadas en monoterapia basada en el coste anual de adquisición del fármaco más barato entre los equivalentes, y ordenados de forma ascendente por coste anual de adquisición del fármaco

	Molécula	Coste/día ^a	Eficacia (descenso cLDL [%])	Coste anual	Coste por 1% ↓ cLDL
Lovastatina	20 mg	58,2	25	21.225	849
Fluvastatina	20 mg	61,4	22	22.418	1.019
Pravastatina	10 mg	85,9	20	31.356	1.568
Simvastatina	10 mg	88,3	29	32.238	1.112
Fluvastatina	40 mg	89,6	27	32.704	1.211
Lovastatina	40 mg	102,8	31	37.507	1.210
Atorvastatina	10 mg	109,4	36	39.942	1.110
Pravastatina	20 mg	121,5	26	44.329	1.705
Simvastatina	20 mg	125,7	33	45.890	1.391
Atorvastatina	20 mg	185,5	42	67.695	1.612
Atorvastatina	40 mg	218,9	49	79.884	1.630
Simvastatina	40 mg	225,2	38	82.213	2.164
Pravastatina	40 mg	226,9	27	82.833	2.180

Los fármacos en negrita y subrayados son los que entran en el proceso de reducción.

de la concentración de cLDL del 25, 29, 31, 36, 42% y 49%, respectivamente. Cuando aplicamos los datos anteriores a la población general del estudio DRECE, de entre 5 y 60 años, susceptible de ser tratada farmacológicamente y estratificada

de acuerdo con los criterios del ATP III o SJTF, obtenemos los resultados (porcentaje teórico que podría cumplir objetivos terapéuticos con el uso de cada una de las diferentes estatinas) que se indican en las tablas 6 y 7. En ellas podemos observar que el 10,5% de la población estudiada (el 4,6%, si consideramos únicamente a la población de muy alto riesgo cardiovascular) cumplía criterios de tratamiento según las recomendaciones del ATP III, mientras que si aplicamos los criterios del SJTF, el porcentaje que requeriría tratamiento con fármacos sería el 1,4%. Estos resultados son coherentes con los porcentajes medios de descenso de cLDL necesarios para cumplir los objetivos terapéuticos en cada uno de los subgrupos definidos, tal y como puede observarse en la tabla 7. Lógicamente, la población considerada por el ATP III como de alto riesgo (recomendación de inicio del tratamiento farmacológico si el cLDL > 130 mg/dl, con un objetivo terapéutico de cLDL < 130 mg/dl) es la que requiere un menor descenso de cLDL al encontrarse ambas cifras (inicio y objetivo) muy próximas, mientras que el grupo que requiere una mayor potencia de la intervención farmacológica es el considerado de muy alto riesgo (inicio de tratamiento en cLDL > 130 mg/dl y con un objetivo de cLDL < 100 mg/dl).

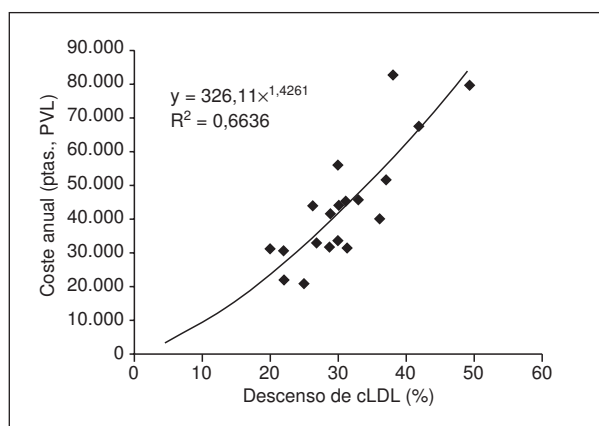


Figura 1. Relación entre eficacia y coste anual (PVL) de todas las estatinas comercializadas.

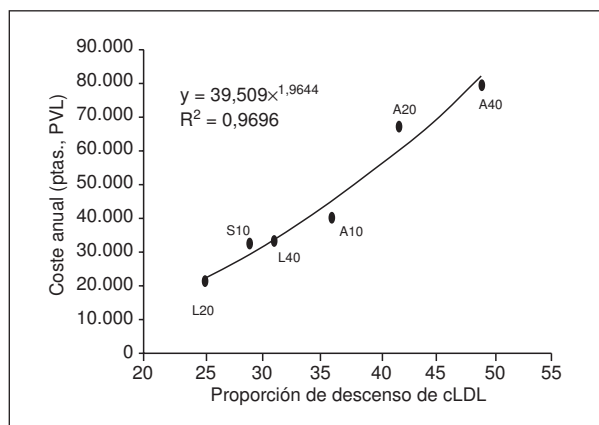


Figura 2. Relación entre eficacia y coste anual (PVL) de las moléculas que entran en el proceso de reducción. L20: lovastatina 20 mg; S10: simvastatina 10 mg; L40: lovastatina 40 mg; A10: atorvastatina 10 mg; A20: atorvastatina 20 mg; A40: atorvastatina 40 mg.

Cuando aplicamos secuencialmente los fármacos obtenidos en el proceso de reducción a la población susceptible de tratamiento con el fin de utilizar en cada individuo el fármaco más barato que le permita conseguir los objetivos terapéuticos, obtenemos los resultados que se exponen en la tabla 8. En esta tabla se indica el porcentaje de población que podría conseguir los objetivos con cada fármaco y dosis utilizados o, dicho de otra manera, se muestra cuál es el porcentaje de población en el que debería utilizarse cada fármaco y dosis del mismo para una máxima eficiencia. En la tabla puede observarse que tan sólo un 12,3% de la población de muy alto riesgo o un 5,4% de la población total susceptible de ser tratada (el 5,9%, si utilizamos las recomendaciones de la SJTF) precisaría de un tratamiento combinado. En conjunto, si

prescindimos de la dosis a utilizar, la distribución de la población a tratar entre los diferentes fármacos disponibles sería la que se presenta en la figura 3, donde puede observarse que en la población de alto riesgo (ATP III) más del 60% de los pacientes deberían utilizar atorvastatina como el fármaco más eficiente.

Discusión

La mortalidad por enfermedad cardiovascular ha empezado a disminuir en los países desarrollados fundamentalmente debido a la reducción de la mortalidad por accidentes cerebrovasculares. Esto podría explicarse por el mejor control y tratamiento de los factores conocidos de riesgo cardiovascular, las medidas dietéticas y el tratamiento activo con fármacos reductores del colesterol como las estatinas^{3,14-16,18-21}. Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa se han convertido en los fármacos hipocolesterolemiantes más prescritos a pesar de que su coste de adquisición inicial es relativamente más elevado. Estos fármacos tienen una excepcional baja incidencia de reacciones adversas, son cómodos de utilizar dada su posología tan simple de una única administración diaria, y han demostrado reducir las complicaciones cardiovasculares tanto en prevención primaria como secundaria⁸⁸⁻⁹¹.

Si tenemos en cuenta que el porcentaje de pacientes con concentraciones de colesterol elevadas que existe en nuestro país es alto, podemos pensar que el coste para la sociedad de tratar a todos estos sujetos podría llegar a ser enorme^{2-5,92-95}; y, por tanto, se hace indispensable una selección racional de los recursos sanitarios a utilizar a la hora de iniciar un tratamiento reductor del colesterol con estatinas⁹⁶. Dado este criterio de eficiencia, parece razonable pensar que la pauta a seguir en el momento de elegir un inhibidor de la HMG-CoA reductasa para tratar la hipercolesterolemia debe basarse en, por un lado, el objetivo terapéutico de control que necesite cada paciente según sus valores iniciales de cLDL y los factores de riesgo presentes en el momento del diagnóstico y, por otro, en la disponibilidad de una variedad de estatinas con diferentes potencias reductoras de cLDL y distintos costes de adquisición²⁶⁻²⁸. Los resultados de este estudio refrendan que en la actualidad, en nuestro medio, se dispone de una extensa variedad de estatinas, cada una de ellas con una potencia reductora del colesterol diferente y a un coste por unidad de reducción de cLDL, o por paciente que alcanza objetivos terapéuticos, asimismo variable dependiendo de la molécula y presentación que elijamos en cada momento. Dado que el objetivo final es reducir los valores elevados de cLDL hasta los

Tabla 6. Proporción de individuos del estudio DRECE, con criterios de tratamiento farmacológico, que conseguirían el objetivo terapéutico de control del cLDL según el grupo de riesgo y potencia reductora de cada estatina

Molécula	ATP III. Objetivo de cLDL				SJTF Total cLDL < 115 mg/dl
	cLDL < 100 mg/dl	cLDL < 130 mg/dl	cLDL < 160 mg/dl	NCEP III. Total	
Lovastatina 20 mg	6,4	61	67,7	38,4	29,4
40 mg	26,9	77,5	85,4	56,9	42,6
Atorvastatina 10 mg	45,2	89,3	93,8	70,8	73,5
20 mg	70,3	94,7	94,8	84,2	83,8
40 mg	87,7	99,5	100	94,6	94,1
Simvastatina 10 mg	21,9	73,3	83,3	52,7	38,2
20 mg	26,9	77,5	85,4	57	50
40 mg	51,6	92	94,8	74,9	75,7
Fluvastatina 20 mg	0	27,8	8,3	12	12,9
40 mg	0	51,9	58,3	30,5	27,1
Pravastatina 10 mg	0	37,4	36,5	20,9	17,1
20 mg	9,1	64,2	71,9	41,6	32,9
40 mg	13,7	66,8	75	45,2	35,7
Total	219	187	96	502	68

ATP III: Adult Treatment Panel III; SJTF: Second Joint Task Force.

Tabla 7. Proporción (%) de reducción del cLDL sobre el valor basal requerido para obtener los objetivos de cLDL recomendados por el ATP III o por la SJTF

	N (%)*	Media	IC del 95%
ATP III			
Muy alto riesgo (EC o riesgo > 20%)	219 (4,57)	38,3	37,0-39,6
Alto riesgo (FR = 2 o más y riesgo 10-20%)	126 (2,63)	19,2	17,2-21,2
Riesgo moderado (FR = 2 o más y riesgo < 10%)	61 (1,27)	28,6	26,7-30,5
Riesgo ligero y FR < 2	96 (2,00)	23,9	22,4-25,3
Total	502 (10,49)	29,6	28,5-30,7
SJTF			
Alto riesgo, riesgo > 20%	68 (1,42)	30,5	27,8-33,1

*Porcentaje que representan sobre el total de población analizada. FR: número de factores de riesgo; riesgo: riesgo de presentar enfermedad cardiovascular a los 10 años (en STJF calculado con tablas de Framingham antiguas); EC: enfermedad coronaria; IC del 95%: intervalo de confianza del 95% de la media; ATP III: Adult Treatment Panel III; SJTF: Second Joint Task Force.

recomendados para alcanzar objetivos, parece razonable elegir como tratamiento hipocolesterolemizante aquella molécula que, para cada paciente en particular, ofrezca la mejor relación coste-efectividad, es decir, sea la más eficiente.

Este estudio demuestra, tanto cuando se realiza un análisis de coste-efectividad convencional como cuando aplicamos una ecuación matemática para calcular punto por punto de reducción a la estatina más conveniente, que para reducciones pequeñas de cLDL, no superiores a un 25%, la lovastatina 20 mg presenta la relación económica más favorable, mientras que para reducciones superiores al 25%, la atorvastatina es la molécula con un perfil

económico superior con relación a las demás estatinas existentes en la actualidad, tanto cuando se expresa esta relación como coste por unidad de reducción de cLDL como coste se contabiliza el coste para lograr que un paciente alcance los objetivos terapéuticos. De hecho, cuando se analiza lo que aportan las diferentes dosis de las distintas estatinas en función de seleccionar los mínimos costes para cada grado de eficacia, observamos que las formas genéricas de lovastatina (tanto 20 como 40 mg) entran en la selección gracias a su relativo bajo precio, si bien la lovastatina 40 mg sólo aporta un 2% más de eficacia que la estatina inmediatamente más barata (simvastatina 10 mg); la atorvas-

Tabla 8. Fármaco más eficiente para conseguir objetivos específicos. Proporción de individuos, dentro de cada nivel de riesgo en la población general, que consiguen los objetivos en cada categoría de riesgo

	Categoría de riesgo en ATP III				Total ATP III	Total SJTF (alto riesgo > 20%)
	EC o equivalente (incremento riesgo a 10 años > 20%)	2 o más FR y riesgo a 10 años 10-20%	2 o más FR y riesgo a 10 años < 10%	0-1 FR		
Inicio tratamiento (cLDL, mg/dl)	> 130	> 130	> 160	> 190		
Objetivo del tratamiento (cLDL, mg/dl)	< 100	< 130	< 130	< 160		< 115
Lovastatina 20 mg	6,4	69,8	42,6	67,7	38,4	29,4
Simvastatina 10 mg	15,5	9,5	18,0	15,6	14,3	8,8
Lovastatina 40 mg	5,0	4,0	4,9	2,1	4,2	4,4
Atorvastatina 10 mg	20,6	9,5	23,0	9,3	15,9	35,3
Atorvastatina 20 mg	22,8	4,0	3,3		11,4	5,9
Atorvastatina 40 mg	17,4	3,2	8,2	5,2	10,4	10,3
Tratamiento combinado	12,3				5,4	5,9
Total	219	126	61	96	502	68

Los datos de cada columna indican la proporción de individuos que teóricamente podrían conseguir los objetivos terapéuticos establecidos. De forma descendente se indica, sucesivamente, la proporción adicional de individuos que conseguirían los objetivos con cada uno de los fármacos que resultan del procedimiento de reducción (de mayor eficiencia). EC: enfermedad coronaria; ATP III: Adult Treatment Panel III. STJF: Second Joint Task Force.

tatina entra en sus tres dosificaciones (cada una de ellas para un rango de descensos de cLDL específico), y la simvastatina sólo entra en las dosis de 10 mg.

Cuando analizamos el impacto potencial del uso de las estatinas en la población española, nos encontramos con unos resultados que vale la pena analizar. Lo primero que hay que tener en cuenta es que la población utilizada es relativamente joven (5-60 años), por lo que habría que pensar en unos resultados distintos para el total de la población.

No obstante, hay que tener en cuenta que muchos de los análisis económicos realizados, sobre todo en población de muy alto riesgo y considerando tanto costes directos como indirectos, han establecido que la máxima eficiencia del tratamiento hipolipemiante se consigue en los individuos relativamente jóvenes^{97,98}. Dentro de estos resultados encontramos (aunque no sea sorprendente, puesto que en un análisis previo ya habíamos detectado estas importantes diferencias⁹⁹) que la población susceptible de ser tratada según las diversas reco-

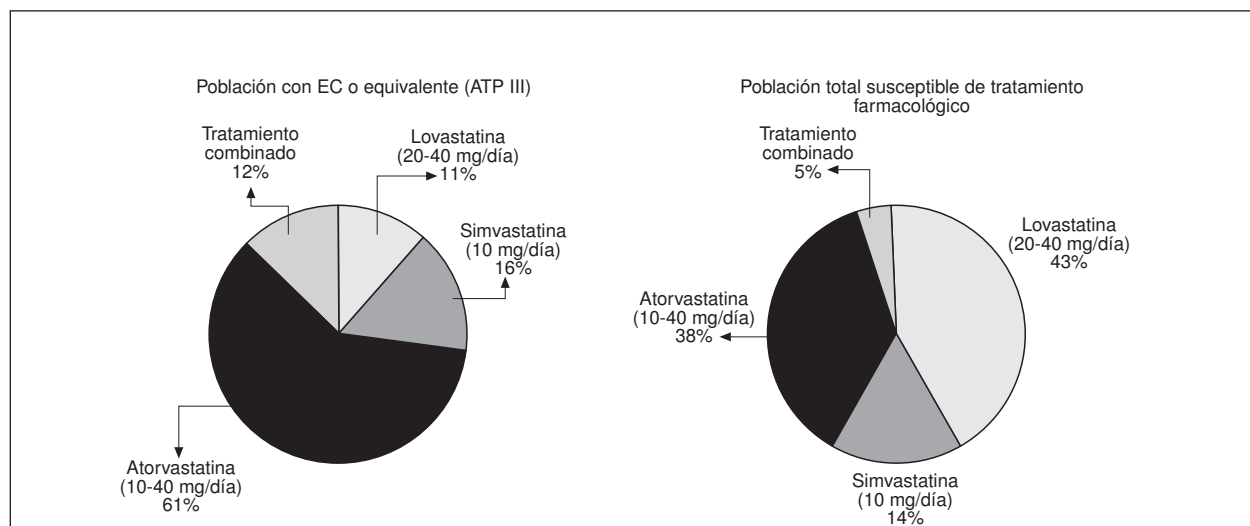


Figura 3. Proporción de población que conseguiría objetivos terapéuticos de control de cLDL (m g/dl) con las diversas estatinas resultantes del proceso de reducción. EC: enfermedad coronaria.

recomendaciones no es la misma (globalmente un 10,5% siguiendo las recomendaciones del ATP III y un 1,42% siguiendo las recomendaciones de la SJTF). Una de las razones para esta disparidad puede encontrarse en el hecho de que las recomendaciones emitidas por la SJTF se basan en tablas antiguas de Framingham, que además no tienen en cuenta la concentración de cHDL.

Por otra parte, las otras recomendaciones que hemos seleccionado son las emitidas recientemente por el ATP III, que son más intervencionistas que las del ATP II. No obstante, hay que tener en cuenta que las recomendaciones que el ATP III ha emitido se basan en las evidencias que han aportado los últimos grandes ensayos clínicos realizados. Lógicamente, cuando analizamos los porcentajes de población de cada uno de los diversos niveles de riesgo en el ATP III que deberían ser asignados a cada dosis de cada uno de los fármacos que resultan del proceso de reducción (proceso diseñado para sólo tener en cuenta aquellas dosificaciones de aquellas estatinas que aportan algún valor añadido en términos de eficiencia), advertimos que la distribución es un tanto diferente en función del nivel de riesgo que observamos. Así, en los individuos de muy alto riesgo, que en realidad son la inmensa mayoría de los que actualmente reciben tratamiento hipolipemiante, más del 60% (más del 50% según las recomendaciones de la SJTF) deberían ser tratados con atorvastatina (en sus diferentes dosificaciones, en función del descenso de cLDL necesario individualmente para conseguir objetivos terapéuticos). Cuando consideramos la población total susceptible de ser tratada (todos los niveles de riesgo definidos por el ATP III), el descenso de cLDL necesario es considerablemente menor (pero la población muy superior) y esto hace que más del 75% de los pacientes deban ser tratados con atorvastatina o lovastatina (38 y 43%, respectivamente).

En todo caso, los resultados obtenidos del proceso de reducción podrían permitir establecer la estrategia más eficiente para el tratamiento de los pacientes con elevaciones de las concentraciones de cLDL: nos puede permitir seleccionar el fármaco teóricamente más eficiente para cada paciente y decidir cuál prescribir (el siguiente en la lista) en caso de que el seleccionado al inicio no resulte suficiente (debemos recordar que las eficacias empleadas en el análisis corresponden a las medias obtenidas en el metaanálisis, por lo que se espera que en una determinada proporción de pacientes el fármaco seleccionado sea menos eficaz de lo esperado). Por otra parte, la eficiencia real (en términos de morbilidad y de costes totales) no es la

misma para todos los niveles de riesgo, por lo que esta información podría ser útil desde el punto de vista del diseño de estrategias preventivas diseñadas no solamente desde la perspectiva de los beneficios sanitarios, sino también de eficiencia real, asumiendo que el impacto de los factores de riesgo en la población española es similar al de otras poblaciones, por lo menos mientras no se demuestre lo contrario. Aunque una de las limitaciones de este estudio consiste en la extrapolación de los hallazgos de nuestro metaanálisis a la población general, pensamos que las reducciones de cLDL encontradas son parecidas a las de otros estudios semejantes al nuestro^{85,86,100,101}. Asimismo, a pesar de que el análisis se ha basado en variables intermedias y no en los objetivos terapéuticos finales de reducción de morbilidad coronaria, consideramos que la información obtenida en este estudio puede ser útil para orientar a los clínicos a la hora de decidir una terapia reductora de colesterol, sobre todo si aceptamos que los fármacos evaluados demuestran poseer un mecanismo de acción semejante y la reducción de la morbilidad coronaria está asociada al descenso permanente de los valores de colesterol plasmático. Otra posible crítica es que el análisis se ha basado exclusivamente en el cálculo del coste de adquisición de fármaco, y no se han tenido en cuenta otras fuentes de costes como pueden ser el tratamiento de los efectos secundarios, el coste de las visitas médicas o de las determinaciones analíticas adicionales de control, que para algunas estatinas podrían ser una fuente adicional de costes importantes. En este sentido, el análisis se ha basado explícitamente en la perspectiva de la Seguridad Social y en el gasto farmacéutico en que incurre para el tratamiento de la hipercolesterolemia con estatinas, los fármacos más usados en esta patología.

Los resultados encontrados en este estudio deberían traducirse en la clínica diaria en la selección de la molécula y presentación más coste-efectiva según la necesidad de cada paciente de reducción de cLDL proyectada para alcanzar objetivos terapéuticos y la potencia reductora de este parámetro que presenta cada molécula. De nada sirve utilizar la estatina con menor coste de adquisición si no nos permite alcanzar el descenso del cLDL requerido por la situación particular de cada paciente. Nuestra recomendación, por tanto, se basa en la individualización de la terapia reductora de colesterol de acuerdo con la estrategia de tratar para conseguir objetivos terapéuticos y de la manera que, desde un punto de vista farmacoeconómico, sea la más eficiente posible.

Bibliografía

- Capilla A. Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular en el Centro de Salud de Pozuelo (Madrid) durante 1988. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1991; 3: 107-112.
- Plans P, Taberner JL, Ruigómez J, Batalla J, Canela J, Pardell H et al. ¿Cuántas personas son candidatas a reducir la concentración sérica de colesterol en la población adulta de Cataluña? *Clin Invest Arteriosclerosis* 1991; 3: 149-156.
- Banegas Banegas JR, Villar Álvarez F, Pérez de Andrés C, Jiménez García-Pascual R, Gil López E, Muñoz García J et al. Estudio epidemiológico de los factores de riesgo cardiovascular en la población española de 35 a 64 años. *Rev San Hig Pub* 1993; 67: 419-445.
- Muñoz J, Juane R, Hervada J, López Rodríguez I, Castro Beiras A. Concentraciones séricas de colesterol en la población gallega de 40-69 años de edad. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1991; 3: 143-148.
- Aranda P, Villar J. Estudio epidemiológico andaluz sobre factores de riesgo vascular. *Estudio Al-Andalus 90*. Sevilla: Consejería de Salud, 1993.
- Rodríguez JC, Calonge S, Bichara G. Prevalencia de los factores de riesgo de cardiopatía isquémica en la isla de Lanzarote. *Med Clin (Barc)* 1993; 101: 45-50.
- Tormo Díaz MJ, Navarro Sánchez C, Chirlaque López MD, Pérez Flores D. Factores de riesgo cardiovascular en la región de Murcia, España. *Rev Esp Salud Pública* 1997; 71: 515-529.
- Masía R, Pena A, Marrugat J, Sala J, Pavesi M, Covas J et al. High prevalence of cardiovascular risk factors in Girona, Spain, a province with low myocardial infarction incidence. *J Epidemiol Community Health* 1998; 52: 707-715.
- García Closas R, Serra Majem L, Chacón Castro P, Olmos Castellsell M, Ribas Barba L, Salleras L. Distribución de la concentración de lípidos séricos en una muestra representativa de la población adulta de Cataluña. *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 6-12.
- Segura Frago A, Rius Mery G. Factores de riesgo cardiovascular en una población rural de Castilla-La Mancha. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 577-588.
- Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is the relationship between serum cholesterol and risk of premature death continuous and graded? Findings in 356,222 primary screeners of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256: 2823-2828.
- Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality: 30 years of follow up from the Framingham Study. *JAMA* 1987; 257 (16): 2176-2180.
- Kannel WB. Factores de riesgo en la enfermedad coronaria. Experiencia del seguimiento durante tres décadas del estudio Framingham. *Hipertensión y Arteriosclerosis* 1989; 1: 77-86.
- Olalla MT, Almazán J, Sierra MJ, Medrano MJ. Mortalidad por enfermedad isquémica del corazón. *Bol Epidemiol Semanal* 1996; 4: 213-219.
- Keys A. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 1970; 41: 186-198.
- Uemura K, Pisa Z. Trends in cardiovascular disease mortality in industrialized countries since 1950. *World Health Stat Q* 1988; 41: 155-178.
- Boix R, Medrano MJ, Almazán J. Actualización de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares arterioscleróticas: enfermedad cerebrovascular y enfermedad isquémica del corazón. *Boletín Epidemiológico* 2000; 8: 77-84.
- Villar F, Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, Del Rey J. Mortalidad cardiovascular en España y sus comunidades autónomas. *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 321-327.
- Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, Rodríguez Pérez P, Martín-Moreno JM, Villar F. Recent coronary heart disease mortality trends in Spain. *Int J Epidemiol* 1990; 19: 761-762.
- Banegas JR, Rodríguez F, Villar F, Del Rey J. Perspectiva epidemiológica del riesgo en España. *Iberoamerican J Epidemiol* 1996; 1: 40-45.
- García Gil C, Cortés M. Comparación de las tendencias de mortalidad por enfermedades isquémicas del corazón y otras cardiovasculares entre España y otros países desarrollados 1970-1980. *Med Clin (Barc)* 1989; 93: 790-798.
- Multiple Risk Factor Intervention Trial Group. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982; 248: 1465-1477.
- Simons LA. Interrelations of lipids and lipoproteins with coronary artery disease mortality in 19 countries. *Am J Cardiol* 1986; 57: 5G-10G.
- Shepherd J, Coble S, Ford I, Isles C, Ross A, Macfarlane P et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-1307.
- The WHO MONICA Project. A worldwide monitoring system for cardiovascular diseases: cardiovascular mortality and risk factors in selected communities. *World Health Stat Annu* 1989; 27-149.
- Plaza Pérez I, Villar Álvarez F, Mata López P, Pérez Jiménez F, Maizquez Galán A, Casasnovas Lenguas JA et al. Control de la colesterolemia en España, 2000. Un instrumento para la prevención cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 815-837.
- Sociedad Española de Arteriosclerosis, Sociedad Española de Medicina Interna y Liga para Lucha contra la Hipertensión Arterial. Recomendaciones para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1994; 6: 62-102.
- National Cholesterol Education Program. Second Report of the expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation* 1994; 89: 1329-1445.
- Gould AL, Rossow JE, Santanello NC, Heyse JF, Furberg CD. Cholesterol reduction yields clinical benefit. Impact of statin trials. *Circulation* 1998; 97: 946-952.
- Gould AL, Rossow JE, Santanello NC, Heyse JF, Furberg CD. Cholesterol reduction yields clinical benefit. A new look at old data. *Circulation* 1995; 91: 2274-2282.
- Grundey SM. Statin trials on goals of cholesterol lowering therapy. *Circulation* 1998; 97: 1436-1439.
- Sucks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG et al. The effect of pravastatin on coronary events after cardiac infarctions in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-1009.
- The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
- The long term intervention with pravastatin in ischaemic disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-1357.
- West of Scotland Coronary Prevention Group. West of Scotland Coronary Prevention Study: identification of high-risk groups and comparison with other cardiovascular intervention trials. *Lancet* 1996; 348: 1339-1342.
- Downs GR, Clearfield M, Weiss S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998; 279: 1615-1622.
- Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991; 83: 356-362.
- Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancía G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-1503.
- Grupo de Trabajo de Prevención Cardiovascular. Guía de Prevención Cardiovascular. Madrid: SEMFYC, 1996.
- Villar Álvarez F, Maizquez Galán A, Brotons Cuixart C, Torcal Laguna J, Lorenzo Piqueres A, Vilaseca Canals J et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares: aplicaciones prácticas del riesgo cardiovascular. Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud. *Aten Primaria* 1999; 24 (Supl 1): 66-75.
- Lago Deibe F, Abad Vivas Pérez JJ, Álvarez Cosmea A, Blasco Valle M, Álamo Alonso AJ, Llor Vila C et al. Dislipemias. Manejo de las dislipemias en atención primaria. Recomendaciones SEMFYC. Madrid: Emisa, 1997.

42. American Diabetes Association. Management of Dyslipemia in Adults with Diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2000; 23 (Supl 1): 57-60.
43. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
44. American Heart Association. 1998 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas: American Heart Association, 1997.
45. Sagmeister M, Gessner U, Oggier W, Horisberger B, Guntzwiller F. An economic analysis of ischaemic heart disease in Switzerland. *Eur Heart J* 1997; 18: 1102-1109.
46. Office of Health Economics. Coronary heart disease. The need for action. Statement from the Office of Health Economics. Londres: 1990, 15-18.
47. Scott WG, White HD, Scott HM. Cost of coronary heart disease in New Zealand. *NZ Med J* 1993; 106: 347-349.
48. Ruckdäschel S, Berger K, Szucs T. Die koronare Herzkrankheit ein sozioökonomisches Problem? *Munch Med Wochenschr* 1996; 138: 404-408.
49. Szucs D. Utilización de recursos en el tratamiento de la dislipemia. *Pharmacoeconomics* 1998; 14 (Supl 3): 11-18.
50. McKenney J. The Cost of treating Dyslipidaemia Using National Cholesterol Education Program (NCEP) Guidelines. *Pharmacoeconomics* 1998; 14 (Supl 3): 19-28.
51. Goldman L, Weinstein MC, Goldman PA, Williams LW. Cost-effectiveness of HMG-CoA reductase inhibition for primary and secondary prevention of coronary heart disease. *JAMA* 1991; 265: 1145-1151.
52. Morris S, Godber E. Choice of cost-effectiveness measure in the economic evaluation of cholesterol modifying pharmacotherapy. *Pharmacoeconomics* 1999; 16: 193-205.
53. Gómez-Gerique JA, Gutiérrez-Fuentes JA, Montoya MT, Porces A, Rueda A, Avellaneda A et al. Perfil lipídico de la población española: estudio DRECE (Dieta y Riesgo de Enfermedad Cardiovascular en España). *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 730-735.
54. Dart A, Jerums G, Nicholson G, d'Emden M, Hamilton-Craig I, Tallis G et al. A multicenter, double-blind, one-year study comparing safety and efficacy of atorvastatin versus simvastatin in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1997; 80: 39-44.
55. Davidson M, McKenney J, Stein E, Schrott H, Bakker-Arkema R, Fayyad R et al. Comparison of one-year efficacy and safety of atorvastatin versus lovastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1475-1481.
56. Bertolini S, Bon GB, Campbell LM, Farnier M, Langan J, Mahla G et al. Efficacy and safety of atorvastatin compared to pravastatin in patients with hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1997; 130: 191-197.
57. Ooi TC, Heinonen T, Aulapovic P, Davignon J, Leiter L, Lupien PJ et al. Efficacy and safety of a new hydroxymethylglutaryl-Coenzyme A reductase inhibitor, atorvastatin, in patients with combined hyperlipidemia: comparison with fenofibrate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1793-1799.
58. Nawrocki JW, Weiss SR, Davidson MH, Sprencher DL, Schwartz SL, Lupien PJ et al. Reduction of LDL cholesterol by 25% to 60% in patients with primary hypercholesterolemia by atorvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 678-682.
59. Heinonen TM, Stein E, Weiss SR, McKenney JM, Davidson M, Shurzinske L et al. The lipid-lowering effects of atorvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor: results of a randomized double-masked study. *Clin Ther* 1996; 18: 853-863.
60. Heinonen TM, Dávala M, Davignon J, Black DM. Two year treatment experience with high dose atorvastatin. *Atherosclerosis* 1997; 134: 125.
61. Wagner B, Hüwel D, Rehosrt D, Smilde JG, Wunderlich J, Black D. A one-year treat-to-target study of atorvastatin vs pravastatin in risk-stratified hypercholesterolemic patients. Florencia: 66th Congress of the EAS, 1996. Abstract book: 205.
62. Van Dam M, Basart DCG, Janss C, Zwertbrock R, Spierenburg HAM, Werner HA. Additional efficacy of milligram-equivalent doses of atorvastatin over simvastatin. *Clin Drug Invest* 2000; 19: 327-334.
63. Davidson MH, Nawrocki JW, Weiss SR, Schwartz SL, Lupien PJ, Jones PH et al. Effectiveness of atorvastatin for reducing low-density lipoprotein cholesterol to National Cholesterol Education program treatment goals. *Am J Cardiol* 1997; 80: 347-348.
64. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (The CURVES study). *Am J Cardiol* 1998; 81: 582-587.
65. Caro J, Klittich W, McGuire A, Ford I, Norrie J, Pettitt D et al. The West of Scotland Coronary Prevention Study: economic benefit analysis of primary prevention with pravastatin. *Br Med J* 1997; 315: 1577-1582.
66. Auer J, Eber B. Current aspects of statins. *J Clin Basis Cardiol* 1999; 2: 203-208.
67. Brown AS, Bakker-Arkema RG, Yellen L, Henley RW Jr, Guthrie R, Campbell CF et al. Treating patients with documented atherosclerosis to NCEP with atorvastatin, fluvastatin, lovastatin and simvastatin. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 665-672.
68. Koren M, Smith D, Hunninghake DB, Davidson MH, McKenney JM, Weiss SR et al. The cost of reaching National Cholesterol Education Program (NCEP) goals in hypercholesterolaemic patients. A comparison of atorvastatin, simvastatin, lovastatin and fluvastatin. *Pharmacoeconomics* 1998; 14: 59-70.
69. Vaughan CJ, Gotto HM Jr, Basson CT. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1999; 35: 1-10.
70. Hunninghake D, Bakker-Arkema RG, Wigand JP, Drehobl M, Schrott H, Early JL et al. Treating to meet NCEP-recommended LDL cholesterol concentrations with atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, or simvastatin in patients with risk factors for coronary heart disease. *J Fam Pract* 1998; 47: 349-356.
71. Ose L, Davidson MH, Stein EA, Kastelein JJ, Scott RS, Hunninghake DB et al. Lipid-altering efficacy and safety of simvastatin 80 mg/day: long-term experience in a large group of patients with hypercholesterolemia. *Clin Cardiol* 2000; 23: 39-46.
72. Stein E, Davidson MH, Dobs AS, Schrott H, Dujorne CA, Bays H et al. Efficacy and safety of simvastatin 80 mg/day in hypercholesterolemic patients. The Expanded Dose Simvastatin U.S. Study Group. *Am J Cardiol* 1998; 82: 311-316.
73. Illingworth DR, Stern EA, Knopp RH, Hunninghake DB, Davidson MH, Dujovne CA et al. Ensayo aleatorizado multicéntrico comparativo de la eficacia de simvastatina y fluvastatina. *J Cardiovasc Pharmacol Therapeut* 1996; 1: 23-30.
74. Hara M, McTavish D. Pravastatin. A reappraisal of its pharmacological properties and clinical effectiveness in the management of coronary heart disease. *Drugs* 1997; 53: 299-336.
75. Lovastatin Pravastatin Study Group. A multicenter comparative trial of lovastatin and pravastatin in the treatment of hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1993; 71: 810-815.
76. Simvastatin Pravastatin Study Group. Comparison of the efficacy, safety and tolerability of simvastatin and pravastatin for hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1408-1414.
77. Schulte K, Beil S. Eficacia y tolerabilidad de fluvastatina y la simvastatina en pacientes hipercolesterolémicos. *Clin Drug Invest* 1996; 12: 119-126.
78. Herd JA, Ballantyne CM, Farmer JA, Ferguson JJ 3rd, Jones PH, West MS et al. Effects of fluvastatin on coronary atherosclerosis in patients with mild to moderate cholesterol elevations [Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study (LCAS)]. *Am J Cardiol* 1997; 80: 278-286.
79. Prisant LM, Downton M, Watkins LO, Schnaper H, Bradford RH, Chremos AN et al. Efficacy and tolerability of lovastatin in 459 African-American with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1996; 78: 420-424.
80. Waters D, Higginson L, Gladstone P, Kimball B, Le May M, Bocuzzi SJ et al. Effects of monotherapy with HMG-CoA reductase inhibitor on the progression of coronary atherosclerosis as assessed by serial quantitative arteriography. The Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial. *Circulation* 1994; 89: 959-968.
81. Illingworth DR. Therapeutic use of lovastatin in the treatment of hypercholesterolemia. *Clin Ther* 1994; 16: 2-26.
82. Plosker GL, Wagstaff AJ. Fluvastatin. A review of its pharmacology and use in the management of hypercholesterolemia. *Drugs* 1996; 51: 433-459.

83. Langtry HD, Markham A. Fluvastatin. A review of its use in lipid disorders. *Drugs* 1999; 57: 583-606.
84. Peters T, Mehra M, Muratti E. Efficacy and safety of fluvastatin in hypertensive patients. An analysis of a clinical trial database. *Am J Hypertens* 1993; 6: 240S-345S.
85. The European Study Group. Efficacy and tolerability of simvastatin and pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia (multicountry comparative study). *Am J Cardiol* 1992; 70: 1289I-1286.
86. Illingworth D, Tobert J. A review of clinical trials comparing HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Ther* 1994; 16: 366-385.
87. Hilleman D, Phillips J, Mohiuddin S, Ryschon K, Pedersen C. A population-based treat-to-target pharmacoeconomic analysis of HMG-CoA reductase inhibitors in hypercholesterolemia. *Clin Ther* 1999; 21: 536-562.
88. Martens L, Ruthen F, Erkelens D, Ascoop C. Clinical benefits and cost-effectiveness of lowering serum cholesterol levels: the case of simvastatin and cholestyramine in the Netherlands. *Am J Cardiol* 1990; 65: 27F-32F.
89. Black D, Davidson M, Koren M, Bakker-Arkema R, Tresh P, McLain R et al. Cost Effectiveness of Treatment to National Cholesterol Education Panel (NCEP) targets with HMG-CoA reductase inhibitors. *Pharmaco-economics* 1997; 12: 278-285.
90. Nash DT. Meeting National Cholesterol Education Goals in clinical practice -a comparison of lovastatin and fluvastatin in primary prevention. *Am J Cardiol* 1996; 78 (Supl 6A): 26-31.
91. Downs J, Clearfield M, Weis S for the AFCAPS/TextCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TextCAPS. *J Am Med Assoc* 1998; 279: 1615-1622.
92. Reckless JPD. Cost implications of lipid lowering treatments. *Pharmacoeconomics* 1994; 6: 310-323.
93. Goldmar L, Garber AM, Grover SA, Hlatky MA. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 6. Cost-effectiveness of assessment and management of risk factors. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27(5): 1020-1030.
94. Szucs Thomas D. Resource utilisation in the management of dyslipidaemia. *Pharmacoeconomics* 1998; 14 (Supl 3): 11-18.
95. McKenney JM. Coste del tratamiento de la dislipemia con la utilización de las directrices del National Cholesterol Education Program (NCEP). *Pharmacoeconomics* 1998; 14 (Supl 3): 19-30.
96. Sacristán JA, Soto J, Galende S. Farmacoeconomía: el cálculo de la eficiencia. *Med Clin (Barc)* 1994; 103: 143-149.
97. Johannesson M, Jonsson B, Kjekshus J, Olsson AG, Pedersen TR, Wedel H. Cost-effectiveness of simvastatin treatment to lower cholesterol levels in patients with coronary heart disease. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 332-336.
98. Goldman L, Weinstein MC, Goldman PA, Williams LW. Cost-effectiveness of HMG-CoA reductase inhibition for primary and secondary prevention of coronary heart disease. *JAMA* 1991; 265: 1145-1151.
99. Gómez-Gerique JA, Gutiérrez Fuentes JA. Prevención de la enfermedad coronaria en España. ¿Tenemos claro a quién tratar? *Clin Invest Arteriosclerosis* 2000; 12: 241-249.
100. Hilleman D, Heineman S, Foral P. Pharmacoeconomic assessment of HMG-CoA reductase inhibitor therapy: an analysis based on the CURVES study. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 819-822.
101. Holme I. Relation of coronary heart disease incidence and total mortality to plasma cholesterol reduction in randomized trials: use of meta-analysis. *Br Heart J* 1993; 69: 542-547.